

交叉过敏的临床药学干预

严磊, 寿军, 周权*, 王华芬(浙江大学医学院附属第二医院, 杭州 310009)

摘要: 目的 促进临床医护人员对药物交叉过敏的意识, 防范用药失误发生。方法 对药物说明书禁忌症中有关交叉过敏的描述进行信息分析和数据挖掘。对药物咨询、用药失误和近似错误在线呈报系统记录进行分析。实施临床药学综合性干预措施, 并评估干预效果。结果 除药理作用相似的 27 类同类药品交叉过敏外, 还存在涉及多个药理作用类别的交叉过敏药物 7 大类。化学结构相似是引起交叉过敏的主要原因。一些交叉过敏禁忌的描述涉及赋形剂。部分禁忌症有关交叉过敏的描述不科学, 缺乏临床指导意义。部分同类品种以及国内产品与进口产品的相关描述可能存在差异。涉及多个药理作用类别的交叉过敏问题比较隐蔽。药师进行持续的临床药学干预后, 临床对交叉过敏的认知水平有大幅提高, 近似错误和用药失误的发生下降 97%。结论 若不注意交叉过敏问题, 临床会有严重的安全隐患。药师经过临床药学综合干预, 效果显著。信息技术的应用以及数据的维护至关重要。

关键词: 交叉过敏; 临床药学; 安全用药; 禁忌症; 数据挖掘

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2012)11-1050-05

Clinical Pharmacological Intervention on Cross Allergy

YAN Lei, SHOU Jun, ZHOU Quan*, WANG Huafen(*The 2nd Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310009, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To promote the clinical awareness of cross allergy and prevent the occurrence of medical errors. **METHODS** Prescribing information on cross allergy in "Contraindications" was derived from a software. Records of drug counseling, cases of medical errors and near misses in an online reporting system were analyzed. Data mining was performed. Clinical pharmacological interventions were conducted and the effects were evaluated. **RESULTS** Besides 27 kinds of drugs within pharmacologically similar class involving cross allergy, there were seven kinds of drugs with complete different pharmacological effects. Similarity in chemical structures was the main case of cross allergy. Excipients were related with cross allergy. Prescribing information in some drugs had unscientific descriptions on cross allergy associated contraindications, lacking clinical value in guiding safe use of medication. There were difference in descriptions on cross allergy in some drugs within pharmacologically similar class, and some domestic and imported products. The problem of cross allergy of drugs involving different pharmacological effects was dangerous and not easy to be detected. After pharmacological interventions, awareness was greatly increased and the occurrence rate of medical errors and similar mistake decreased by 97%. **CONCLUSION** Severe potential safety hazard might exist if more attentions are not paid to cross allergy aspect. The comprehensive pharmacological interventions are very effective. Applications of information technology and data maintenance are pivotal for continuous quality improvement in cross allergy aspect.

KEY WORDS: cross allergy; clinical pharmacy; safe use of drug; contraindication; data mining

药物交叉过敏(cross allergy), 是指患者已经对某一种药物发生了过敏反应, 以后使用另一种药物, 虽然这种药物与首次发生过敏的药物不同, 但是在化学结构上与首次发生过敏的药物相似, 同样可能发生药物过敏反应^[1]。药物交叉过敏是临床实践中常见的药学问题。临床上若不注意该知识点, 会造成用药失误。临床实践中还发现一些十分隐蔽的交叉过敏不良事件(例如局麻药普鲁卡

因过敏史患者接受了止吐药甲氧氯普胺静脉给药)。涉及多个药理作用类别的交叉过敏问题最容易被忽略。笔者认为非常有必要对交叉过敏这个课题进行系统的总结, 以促进用药安全性, 因此结合笔者所在医院的临床药学干预经验, 进行了研究。

1 资料与方法

查《新编临床用药参考》(北京金叶天盛科技

作者简介: 严磊, 男, 药师 Tel: (0571)87783665 E-mail: 158270688@qq.com *通信作者: 周权, 男, 博士, 主任药师, 硕导 Tel: (0571)87784615 E-mail: zhouquan142602@zju.edu.cn

有限公司与中国药学会联合开发),采用“条件检索”方式,检索禁忌症中包含“过敏”字段的药品,获得3 847条记录,然后挑选出药物交叉过敏的信息,对这些信息加以分类,并查阅所有药品纸质药品说明书予以核实。查阅浙江大学医学院附属第二医院局域网在线的《不良事件与近似错误无责呈报系统》,结合临床药学咨询和会诊记录,收集有关药物交叉过敏的报告。

自2008年8月起,笔者所在医院启动药师主导的,医师、护士和信息科参与的药物交叉过敏干预项目。临床药学干预措施包括:①专项负责的药师在HIS药库管理系统中的药品字典维护项下进行交叉过敏的温馨警示,例如,医师给一个阿米卡星过敏的患者开具异帕米星注射液医嘱时,系统会跳出“氨基糖苷类药物过敏史患者禁用任一氨基糖苷类抗生素”。②局域网发布相关的院内药物警戒和《有关同类药品交叉过敏的一览表》,开展院内讲座加强宣教^[2]。③出院带药医嘱单中增加“皮试结果”一栏,以避免交叉过敏发生。例如,青霉素、A群链球菌制剂的出院带药医嘱单必须要有皮试免或皮试阴性的描述,否则该医嘱将被住院药房药师在付费前审方环节拦截。④药剂科与护理部联手,向IT提出药物过敏、交叉过敏拦截防火墙的构想(即医嘱录入时系统自动与药物过敏史记录相匹配,若符合过敏或交叉过敏范畴,医嘱即不能保存,同时系统予以警告)。⑤于2010年10月安装了在线的大医通的《临床用药咨询系统》(上海大通医药信息技术有限公司),该防火墙软件嵌入到医嘱系统和HIS系统,交叉过敏禁用问题的医嘱均会被实施拦截。⑥鼓励医师、护士踊跃呈报不良事件和近似错误,并给予每例20元奖励。

2 结果

2.1 在禁忌症中有关交叉过敏描述的现状

2.1.1 药理作用相似的同类药品交叉过敏 涉及27类同类药品。以抗菌药、心血管药物、抗肿瘤药物、局麻药和非甾体类解热镇痛药(NSAIDs)最为常见。

2.1.1.1 抗菌药 所有氨基糖苷类抗生素的说明书中均明确提及“对本品及其他氨基糖苷类抗生素过敏者禁用”。具体品种:霉素(链霉素、卡那霉素、新霉素、妥布霉素、大观霉素、小诺霉素)、米星(阿米卡星、奈替米星、西索米星、依替米星、

异帕米星)。所有氟喹诺酮类抗菌药的说明书中均明确提及“对喹诺酮类药物过敏者禁用”。具体品种:诺氟沙星、依诺沙星、培氟沙星、氧氟沙星、左氧氟沙星、环丙沙星、洛美沙星、帕珠沙星、加替沙星、吉米沙星、莫西沙星等。通用名后缀为沙星。所有青霉素类和复方 β -内酰胺酶抑制剂的药品说明书中明确说明“对青霉素类过敏史者禁用”。几乎所有的头孢菌素、不典型 β -内酰胺类药物(头孢西丁、头孢米诺、拉氧头孢)、除阿莫西林克拉维酸钾外的复合酶抑制剂(替卡西林克拉维酸钾、哌拉西林他唑巴坦、哌拉西林舒巴坦和含头孢菌素的复方 β -内酰胺酶抑制剂)的说明书中均明确说明“对头孢菌素类过敏者禁用”。大环内酯类抗生素的说明书均规定“对其他大环内酯类抗生素过敏的患者,禁忌使用本品”。常见的大环内酯类抗生素包括红霉素、地红霉素、罗红霉素、阿奇霉素、克拉霉素。甲硝唑、替硝唑和奥硝唑制剂的说明书提及“对硝基咪唑类药物过敏的患者禁用”或“吡咯类药物过敏者禁用”。

2.1.1.2 心血管药物 二氢吡啶类钙拮抗剂的说明书中将“对二氢吡啶类药物过敏者”列为禁忌证。具体品种:尼卡地平、依拉地平、尼索地平、氨氯地平、左氨氯地平、尼莫地平、尼群地平、非洛地平、拉西地平、西尼地平、硝苯地平、乐卡地平、贝尼地平、阿折地平。硝酸异山梨酯片和注射液、5-单硝酸异山梨酯注射液的说明书里提到“对有机硝酸酯类过敏者禁用”或“对硝基化合物过敏者禁用”,但硝酸甘油片和注射液、5-单硝酸异山梨酯缓释片未提及这方面的交叉过敏信息。国产雷米普利(瑞素坦)说明书规定“对其他ACEI过敏者禁用”,但进口产品瑞泰没有相关规定。培哚普利禁忌症提及“与使用ACE抑制剂有关的血管神经性水肿病史”。西拉普利的禁忌症提及“禁用于其他血管紧张素转换酶抑制剂过敏的患者”。

2.1.1.3 抗肿瘤药物 国产奥沙利铂(艾恒)禁忌症提及“对铂类衍生物有过敏者禁用”,但进口奥沙利铂(乐沙定)禁忌症中没有提及,但在注意事项中提及“对于有铂类化合物过敏史的患者,应监测过敏症状。一旦发生任何过敏样反应,应立即停止给药,并给予积极的对症治疗。禁止再用奥沙利铂”。烷化剂替莫唑胺的禁忌症中提及“达卡巴嗪过敏者禁用”。平阳霉素的禁忌症中提及“对

博莱霉素类抗生素有过敏史的患者禁用”。国产的托泊替康禁忌症提及“对喜树碱类药物过敏者禁用”。

2.1.1.4 卡因类局麻药 不同的卡因类药物关于交叉过敏的描述有差异。利多卡因说明书提及“若患者有局麻药过敏史，则禁用利多卡因”。局麻药包括酰胺类局麻药(布比卡因、利多卡因、罗哌卡因、甲哌卡因/肾上腺素)和酯类局麻药(普鲁卡因和丁卡因)。罗哌卡因(达卡)说明书“对酰胺类局麻药过敏者禁用”；罗哌卡因(耐乐品)禁忌症提及“对本品或对同类药品过敏者禁用”，而布比卡因和丁卡因说明书仅提及“对本品过敏者禁用”。

2.1.1.5 NSAIDs 在说明书里提到“对非甾体类过敏者禁用”的NSAIDs包括二氟尼柳、双氯芬酸钠、吲哚美辛、洛索洛芬钠、氯诺昔康、阿司匹林、对乙酰氨基酚、丙帕他莫、美洛昔康、去痛片、塞来昔布、依托考昔、帕瑞昔布等各种剂型。

2.1.1.6 其他 甲巯咪唑和丙硫氧嘧啶禁忌症均提及“禁用于已知对硫脲类药物过敏的患者”。瑞林类药物曲谱瑞林的禁忌症提及“对促性腺激素释放激素(GnRH)及其类似物过敏的患者禁用”。醋酸戈舍瑞林和醋酸亮丙瑞林禁忌症提及“对合成的促黄体生成素释放激素(LH-RH)或 LH-RH 衍生物有过敏史者禁用”。糖皮质激素中地塞米松、复方倍他米松注射液的禁忌症提及“对肾上腺皮质激素类药物有过敏史患者禁用”。

维甲酸类药物例如阿维 A 酸的禁忌症提及“对其他维甲酸类药物过敏者禁用”，维 A 酸凝胶禁忌症提及“对维生素 A 衍生物过敏者禁用”。但维 A 酸和维胺酯禁忌症未提及。复方氨林巴比妥注射液禁忌症提及“巴比妥类药物过敏者禁用”，但巴比妥类药物的禁忌症并未特别强调交叉过敏问题。抗早孕药米非司酮的禁忌症提及“前列腺素类药物过敏者禁用”。吸入用复方异丙托溴铵溶液禁忌症提及“阿托品及其衍生物过敏者禁用”。5-HT₃受体拮抗剂例如托烷司琼、盐酸阿扎司琼注射液禁忌症提及“对其他 5-HT₃受体拮抗剂过敏的患者禁用”。双膦酸盐类阿仑膦酸钠禁忌症未提及交叉过敏，但帕米膦酸钠和唑来膦酸钠的禁忌症均提及“对其他双膦酸盐类药物过敏的患者禁用”。某些国产吡咯格列酮制剂的禁忌症提及“对噻唑烷二酮类过敏者禁用”。更昔洛韦口服及外用制剂的禁忌症提及“对阿昔洛韦过敏者禁用”。

2.1.2 涉及多个药理作用类别的交叉过敏药物 这些涉及多个药理作用类别的交叉过敏问题比较隐蔽，若不注意这些信息，则有严重的安全隐患。具体涉及 7 大类药物，见表 1。

表 1 隐蔽性强、涉及多个药理类别的交叉过敏药物
Tab 1 Unnoticeable cross allergy involving drugs with complete different pharmacological effects

药物	交叉过敏描述
甲氧氯普胺	普鲁卡因过敏者禁用
青霉素、A 群链球菌制剂	对青霉素类过敏者禁用
溴隐亭、甲磺酸二氢麦角碱 磺胺衍生物	麦角碱过敏者禁用 对磺胺过敏者禁用
磺胺类抗菌药、柳氮磺吡啶 利尿剂(氢氯噻嗪、阿米洛利) COX-2 特异性抑制剂(塞来昔布、帕瑞昔布) 磺酰脲类降糖药(甲苯磺丁脲、格列本脲、 格列齐特、格列吡嗪、格列喹酮、格列美脲) 含氢氯噻嗪的降压药(珍菊降压片、沙坦类 药物与氢氯噻嗪的复方制剂)、呋达帕胺、 丙磺舒	
碘过敏相关药物 吡啶菁绿、胺碘酮、普罗碘铵、碘化油注射液、 复方泛影葡胺注射液、西地碘片、卵磷脂 络合碘片	有碘过敏既往史的患者禁用
他克莫司	对其他大环内酯类药物过敏者禁用
万古霉素	对氨基糖苷类药物有既往过敏史者禁用

2.1.3 交叉过敏与赋形剂 氨磷汀、硼替佐米、卡铂、重组人表皮生长因子(金因肽)禁忌症提及“甘露醇过敏者禁用”。紫杉醇和替尼泊苷注射液的禁忌症提及“对聚乙氧基蓖麻油有过敏史的患者禁用”。多西他赛禁忌症中提及“对吐温-80 过敏史者禁用”。

2.1.4 对临床指导缺乏可操作性的描述 盐酸多奈哌齐片禁忌症提及“对哌啶衍生物过敏者禁用”，双瑞醋因禁忌症提及“有葱醌衍生物过敏史的患者禁用”。联苯苄唑乳膏禁忌症提及“对咪唑类药物过敏者禁用”。多索茶碱的禁忌症提及“对黄嘌呤衍生物过敏者禁用”。某些替硝唑产品的禁忌症提及“对吡咯类药物过敏患者禁用”。

2.2 临床药学干预效果
临床药学干预效果见表 2。

表 2 交叉过敏的临床药学干预效果

Tab 2 The outcome of clinical pharmacy intervention on cross allergy

内容	效果描述
住院药房、静脉用药调配中心接受临床医护人员有关交叉过敏的药物咨询件数	从 2008 年 8 月前平均每月 60 件下降到 2009 年以来平均每月 20 件,表明临床医护人员对交叉过敏的认知水平有提高。
药师第一时间作出正确回答的百分率	2009 年以来约占 90%(查阅资料后应答占 5%,向高级临床药师请教占 5%),较 2008 年 8 月前 60%有明显进步。
交叉过敏相关的医院用药失误	2008 年 8 月前因交叉过敏问题发生的近似错误或用药失误发生率约每月 10 起。2009 年后下降 97%。

交叉过敏咨询问题重点集中于抗菌药、磺胺衍生物、碘交叉过敏。例如对于哌拉西林钠他唑巴坦钠的禁忌症“青霉素类或头孢菌素过敏患者禁用”,2008 年 8 月前医务人员仅知晓“青霉素类过敏者禁用”,对“头孢菌素过敏者是否能用该复合酶抑制剂”的知晓率几乎为零,曾出现“头孢哌酮过敏患者应用哌拉西林钠他唑巴坦钠的用药错误”。交叉过敏相关的医院用药失误显著下降,例如,自 2011 年 1 月到 2012 年第一季度全院交叉过敏相关的近似错误(药品尚未给患者使用)为 2 起,这 2 起近似错误在患者用药前被成功拦截。交叉过敏相关的用药错误 2 起(药品已给患者使用),这 2 起用药失误在用药前未能成功拦截,但患者用药后未发生临床不良事件。其中磺胺类药物过敏者应用注射用帕瑞昔布 1 例,普鲁卡因过敏者应用甲氧氯普胺注射液静滴 1 例。

3 讨论

药理作用相似的同类药品交叉过敏涉及 27 类药物,大多数同类产品禁忌症中有关交叉过敏的描述比较一致,但部分同类品种的相关描述存在差异,例如,阿维 A 酸的禁忌症提及“对其他维甲酸类药物过敏者禁用”,维 A 酸凝胶禁忌症提及“对维生素 A 衍生物过敏者禁用”,但维 A 酸和维胺酯禁忌症未提及交叉过敏。即使同一品种,例如奥沙利铂,国产与进口产品的相关描述也有差异。药师在这些方面大有用武之地。例如,患者对头孢菌素过敏,那么所有含 β -内酰胺酶抑制剂的复合制剂(除阿莫西林克拉维酸钾外)、头孢西丁、头孢米诺、拉氧头孢钠以及几乎所有的第 1 代、第 2 代、第 3 代、第 4 代头孢菌素均不可以

选用,而从避免交叉过敏的角度看,头孢地尼、头孢美唑钠、氟氧头孢钠可以选用。

涉及多个药理作用类别的交叉过敏药物达 7 类,其中 2012 年前药师对万古霉素、甲氧氯普胺有关描述的知晓率为零。2012 年第一季度当药师接到护士有关甲氧氯普胺与普鲁卡因交叉过敏的用药失误报告后,药师将药物化学的理论知识与禁忌症的说明联系起来。甲氧氯普胺的化学命名为 *N*-[(2-二乙氨基)乙基]-4-氨基-2-甲氧基-5-氯-苯甲酰胺盐酸盐,含苯甲酰胺结构;普鲁卡因的化学命名为 4-氨基苯甲酸-2-(二乙氨基)乙酯盐酸盐,含苯甲酸酯结构,可能出于甲氧氯普胺的“酰胺”结构与普鲁卡因的“酯”结构相近的考虑。万古霉素禁忌症将糖肽类药物和氨基糖苷类药物列为交叉过敏禁用的药物,去甲万古霉素禁忌症中提及“对万古霉素类抗生素过敏者禁用”,但糖肽类的另一种药物替考拉宁的禁忌症中未对交叉过敏有描述,但注意事项中提及“与万古霉素可能有交叉过敏反应,故对万古霉素过敏者慎用”。

一些禁忌症中交叉过敏的描述涉及赋形剂,这方面远没有被临床所重视。另外,一些交叉过敏的描述极其含糊不清。这些交叉过敏的提示对于临床的指导缺乏可操作性,且产生歧义,容易诱发医患紧张关系。医师和护士无所适从,从这个角度讲,药师的干预显得十分重要。更有甚者,某品牌的格拉司琼的禁忌症提及“本品或有关化合物过敏者禁用”,“有关化合物”的描述既缺乏科学性,也缺乏严肃性和责任心。对于这些品种,药事管理与药物治疗委员会须及时监测,并及时调整处方集药品目录。

另外,信息技术非常重要。甲氧氯普胺与普鲁卡因分属胃动力药和局麻药,由于遗漏了对甲氧氯普胺交叉过敏的数据维护,直接导致了临床用药失误。而利用《新编临床用药参考》的条件检索功能,可以极大提高数据获取的效率和完整性。门诊医嘱系统和住院医嘱系统中应该对过敏史的录入有统一的规范,这样便于信息的匹配。

从药师的干预效果来看,交叉过敏专项整治是成功的,药师对安全用药的保证方面发挥了重要的作用。由于信息不对称以及专业差异,医师和护士对交叉过敏方面的知识远不及药师的掌握程度,因此药师应该做好相关的药学服务工作。

通过 2012 年第一季度发生的甲氧氯普胺与普鲁卡因交叉过敏的用药错误案例, 笔者强烈感受到安全用药应常抓不懈, 还有不少安全隐患的死角没有被药师认识到。持续质量改进不仅丰富药师的专业知识, 也切实能解决潜在的和实际存在的药学问题。

REFERENCES

- [1] HASDENTEUFEL F, LUYASU S, HOUGARDY N, et al. Structure-activity relationships and drug allergy [J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2012, 7(1): 15-27.
- [2] ZHOU Q, YAN X F. Development of a system on hospital pharmacovigilance practices [J]. *Chin J Med Admin(中华医院管理杂志)*, 2010, 25(2): 131-134.

收稿日期: 2012-03-30

沙丁胺醇对慢性阻塞性肺疾病患者单肺通气早期呼吸力学的影响

周其富, 俞渭生(浙江省绍兴市人民医院麻醉科, 浙江 绍兴 312000)

摘要: 目的 麻醉诱导前吸入硫酸沙丁胺醇气雾剂(万托林), 观察其对单肺通气早期呼吸力学的影响。方法 合并慢性肺阻塞疾患(COPD)拟行肺叶切除手术的患者 40 例, 随机分成观察组和对照组各 20 例, 观察组: 患者给予万托林 200 μg (2 揿)后面罩吸氧; 对照组: 单纯面罩吸氧, 30 min 后开始麻醉诱导。记录监测时点的血气分析以及气道峰压、气道平台压、气道阻力、胸肺顺应性的变化。结果 麻醉诱导前、双肺通气、单肺通气 10 min 及 20 min 的 PaCO_2 观察组低于对照组, PaO_2 观察组高于对照组, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 。双肺通气、单肺通气 10 min 及 20 min 的气道峰压、气道平台压、气道阻力观察组低于对照组, 胸肺顺应性观察组高于对照组, $P < 0.05$ 。结论 硫酸沙丁胺醇气雾剂能降低 COPD 患者单肺通气早期的气道压力和气道阻力, 增加胸肺顺应性, 有利于术中呼吸管理, 提高了麻醉手术的安全性。

关键词: 沙丁胺醇; 肺疾病; 慢性阻塞性; 单肺通气; 呼吸力学

中图分类号: R974

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2012)11-1054-04

Effects of Salbutamol on Respiratory Mechanics during One-lung Ventilation Early in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

ZHOU Qifu, YU Weisheng(Department of Anesthesiology, Zhejiang Shaoxing People's Hospital, Shaoxing 312000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the effects of salbutamol aerosol inhalation prior to anesthesia induction on respiratory mechanics during one lung ventilation early in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **METHODS** Forty patients with concomitant COPD, scheduled for lobectomy were randomly allocated into observation group($n=20$) and control group($n=20$). Salbutamol aerosol 200 μg (two puffs) were administered according to instructions before oxygenation via mask in observation group, whereas in control group no aerosol was given before oxygenation via mask. Anesthesia induction was initiated after 30 min oxygenation in both groups. Changes of blood gas analysis, peak and platform pressure of airway, airway resistance and chest-lung compliance were monitored. **RESULTS** Compared with control group, value of PaCO_2 in anesthesia induction, double lung ventilation, 10 minutes and 20 minutes after one lung ventilation were lower in observation group, however, PaO_2 were higher in respective time, $P < 0.05$ or $P < 0.01$; When compared with control group, the peak of and platform pressure of airway, airway resistance in double lung ventilation, 10 minutes and 20 minutes after one lung ventilation were lower in observation group and chest-lung compliance was higher in observation group, $P < 0.05$. **CONCLUSION** Salbutamol aerosol inhalation can reduce airway pressure and airway resistance and increase chest-lung compliance during one lung ventilation in patients with COPD. It can improve anesthesia safety and it is advantageous for breathing management during operation.

KEY WORDS: salbutamol; pulmonary disease; chronic obstructive; one-lung ventilation; respiratory mechanics

开胸手术麻醉常采用单肺通气(one-lung ventilation, OLV), 既可防止患侧肺的血液及分泌物溢入健肺, 保证呼吸道通畅, 避免交叉感染,

同时也利于手术进行并能减轻非切除部分肺的损伤。单肺通气会影响患者的通气功能^[1], 而慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,

作者简介: 周其富, 男, 副主任医师 Tel: 13173983055 E-mail: zqf197611@126.com